

Somnologie 2021 · 25:45–53

<https://doi.org/10.1007/s11818-020-00255-8>

Online publiziert: 1. September 2020

© Der/die Autor(en) 2020

S. R. Schmid^{1,2} · C. Nissen³ · D. Riemann¹ · K. Spiegelhalter¹ · L. Frase¹ ¹ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland² Zentrum für Kognitive Neurowissenschaften (CCNS), Schlaflabor für Kognitions- und Bewusstseinsforschung, Paris-Lodron-Universität Salzburg, Salzburg, Österreich³ Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bern, Schweiz

Auditorische Stimulation während des Schlafs

Einleitung

Die Insomnie, d.h. eine Ein- und/oder Durchschlafstörung, die sich negativ auf die Leistungsfähigkeit und Tagesbefindlichkeit auswirkt, ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung [17, 34]. Die Behandlung erfolgt pharmakologisch oft mittels klassischer oder weiterentwickelter Agonisten an Benzodiazepin-Rezeptoren, obwohl diese Substanzen ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit aufweisen [9, 32]. Nach der aktuell gültigen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) ist auch deswegen die kognitive Verhaltenstherapie der Insomnie (KVT-I) als Behandlungsoption erster Wahl eingeordnet [35]. Diese ist nebenwirkungsarm und auch über den Behandlungszeitraum hinaus sehr effektiv [31, 40]. Die Behandlung ist jedoch vermutlich für maximal 1 % aller Insomniepatienten verfügbar, vor allem aufgrund eines Mangels an entsprechend ausgebildeten Psychotherapeuten [33]. Zusätzlich sprechen nicht alle Patienten auf die Behandlung an, eine vollständige Remission erreichen etwa 40 % [46]. Innovative Methoden zur nichtpharmakologischen Behandlung der Insomnie werden daher weiterhin dringend benötigt.

Elektrophysiologische Phänomene des Schlafs als Ansatzpunkte einer Behandlung

In einer Metaanalyse zur Betrachtung polysomnografischer Daten wurde bei Insomniepatienten ein reduzierter Anteil an Tiefschlaf gefunden. Patienten mit Insomnie verbringen demnach pro Nacht nur etwa 70 min im Tiefschlaf, wohingegen der Durchschnitt bei gut schlafenden Kontrollpersonen bei etwa 90 min liegt [1]. Des Weiteren lassen einzelne Studien bei Insomnie eine Verringerung der spektralen Leistung im EEG im Frequenzband der langsamen Oszillationen des Tiefschlafs vermuten [20]. Diese langsamen Wellenbewegungen weisen eine Frequenz von 0,5–2 Hz mit einer Amplitude von über 75 µV auf und sind Kennzeichen des Tiefschlafs. Langsame Oszillationen entstehen vor allem durch hoch synchronisierte neuronale Netzwerke im Neokortex. Der Wechsel von Membrandepolarisation und -hyperpolarisation auf zellulärer Ebene drückt sich dabei im EEG in einer negativen Halbwelle („Down-State“), gefolgt von einer positiven Halbwelle („Up-State“) aus [39].

Die Zugänglichkeit langsamer Oszillationen des Tiefschlafs für externe Manipulation wurde zunächst pharmakologisch nachgewiesen. Gaboxadol, ein Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Agonist, führte bei gesunden Probanden unter viertägiger Schlafrestriktion gegenüber der Kontrollgruppe zu einer geringeren subjektiven und objektiven Tagesschläfrigkeit (Selbstbeurteilungs-

fragebögen, Multipler Schlaflatenztest, MSLT) [41]. Dies ging mit einer stärkeren Erhöhung der langsamen Wellen während des Untersuchungszeitraums einher [41]. Diese Befunde zeigten somit neben der prinzipiellen Modulierbarkeit bereits Hinweise auf einen vorteilhaften Effekt der Erhöhung langsamer Wellen auf die Erholbarkeit des Schlafs.

Nichtinvasive Hirnstimulation als neuer Zugangsweg zur Veränderung der Elektrophysiologie des Gehirns

In den letzten Jahren hat sich als vielversprechende und zunehmend häufig genutzte Methode zur Beeinflussung von Hirnaktivität die sogenannten nichtinvasive Hirnstimulation durchgesetzt [25, 26]. Zugehörige Verfahren gründen auf der Idee, dass die elektrische Hirnaktivität durch Veränderung des elektrischen Felds oder durch direkte Impulsgebung beeinflusst werden kann. Auch in Bezug auf Schlaf ist die Erweiterung des traditionellen Zugangs durch eine meist medikamentöse Beeinflussung des Hirnstamms („Bottom-up-Regulation“) hin zu einer direkten Modulation kortikaler Aktivität („Top-down-Regulation“) vielversprechend. Hierfür können statische elektrische Felder ebenso wie elektrische/elektromagnetische Impulse oder Reize vorhandener sensorischer Regelkreisläufe (visuell, taktil, auditiv) verwendet werden [12].

So wurde in ersten Studien bereits die Manipulation langsamer Oszillationen während des Schlafs untersucht.

Die Auslösung langsamer Oszillationen gelang mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) [15] sowie mittels oszillierender Gleichstromstimulation [14]. Die meisten Studien in diesem Bereich untersuchten dabei den Zusammenhang mit einer hiermit verbundenen erhöhten Gedächtniskonsolidierung während der Nacht, für die sich Hinweise fanden [2, 6, 14]. Andere Studien haben jedoch auch gegenteilige Ergebnisse gezeigt [8, 36].

Auditorische Stimulation in der Wissenschaft

Die bisher vorgestellten Methoden haben gemeinsam, dass in der Regel ein hoher technischer Aufwand besteht. Eine Anwendung im häuslichen Umfeld erscheint schwierig durchführbar. Eine elegante Alternative stellt daher die Nutzung vorhandener Sinneskanäle durch gezielte Applikation der zugehörigen Sinnesreize dar. Dies kann auch während des Schlafs erfolgen. Die auditorische Stimulation nutzt beispielsweise präzise und zeitlich festgelegte akustische Signale, um Gehirnaktivität gezielt zu beeinflussen. In einer ersten Studie wurden während des Tiefschlafs Töne dargeboten, gefolgt von einer Stimulationspause gleicher Länge. Es konnte hierdurch eine Erhöhung der Amplitude langsamer Wellen in Stimulationsphasen gegenüber Pausen gezeigt werden. Die Erhöhung der Amplituden war zudem später im Verlauf der Nacht effektiver, wenn langsame Wellen physiologisch weniger häufig auftreten [4]. Die grundsätzliche Modulierbarkeit konnte in weiteren Studien bestätigt werden [5, 19, 28].

Dabei zeigte sich auch, dass die zeitliche Kopplung zwischen akustischem Reiz und Phase der Oszillation im EEG von hoher Bedeutung ist. Eine Stimulation während des Up-States der langsamen Oszillation zeigte sich als effektiver als eine Stimulation im Down-State oder außerhalb der Phasen [22]. Dieser Befund konnte auch repliziert werden [19]. Zudem gelang der Nachweis einer erhöhten Aktivierung im superioren temporalen Gyrus nach Tonsignalen während des Up-States [38]. Dies lässt vermuten, dass die Modulierbarkeit der Gehirnak-

Somnologie 2021 · 25:45–53 <https://doi.org/10.1007/s11818-020-00255-8>
© Der/die Autor(en) 2020

S. R. Schmid · C. Nissen · D. Riemann · K. Spiegelhalder · L. Frase

Auditorische Stimulation während des Schlafs

Zusammenfassung

Die Insomnie, d. h. eine Ein- und/oder Durchschlafstörung, die sich negativ auf die Leistungsfähigkeit und Tagesbefindlichkeit auswirkt, ist eine der häufigsten Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung. Sie wird derzeit meistens pharmakologisch und/oder psychotherapeutisch behandelt, wobei die pharmakologische Behandlung mit Benzodiazepin-Rezeptor-Agonisten zu Abhängigkeit führen kann und die Verfügbarkeit von für die Insomnie-Therapie ausgebildeten Psychotherapeuten momentan nicht in ausreichendem Maße gegeben ist. Durch innovative Behandlungsmethoden könnte hier eine Versorgungslücke effektiv geschlossen werden. Hierzu zählt die auditorische Stimulation, welche vorhandene Sinneskanäle nutzt, um den Schlaf zu beeinflussen. Bisher wurde die auditorische Stimulation vor allem zur Untersuchung von Prozessen der Gedächtniskonsolidierung bei gesunden Probanden angewendet,

wobei erfolgreich eine Erhöhung langsamer Oszillationen erreicht wurde, welche vor allem während des Tiefschlafs auftreten. Erste Befunde und sekundäre Outcome-Parameter liefern Hinweise, dass die Potenzierung langsamer Oszillationen durch auditorische Stimulation den Schlaf vertiefen kann, jedoch wurde hierzu bislang keine Studie mit Insomniepatienten durchgeführt. Weitere Forschung bezüglich des Einflusses der Potenzierung langsamer Oszillationen auf die Linderung von Ein- und Durchschlafproblemen bei vorliegender nichtorganischer Insomnie erscheint daher geboten zu sein, um der hohen Beschwerdelast dieser Patientengruppe entgegenzuwirken.

Schlüsselwörter

Akustische Stimulation · Langsame Oszillationen · Insomnie · Ein- und Durchschlafstörung · Gedächtniskonsolidierung

Auditory stimulation during sleep

Abstract

Insomnia is considered among the most prevalent health conditions in western communities. Treatment regularly consists of pharmacology and/or psychotherapy. However, pharmacological treatments bear a high risk of development of tolerance and addiction, whereas the availability of specifically qualified psychotherapists to treat insomnia is scarce. Innovative treatments have the capability to fill this supply gap. One of these new methods is called auditory stimulation and uses external stimuli that travel through existing sensory networks to influence sleep. This stimulation method has so far been

mainly used to assess overnight memory consolidation in healthy participants in which slow oscillations, neuronal events occurring prominently in deep sleep, were enhanced successfully. Initial findings and secondary outcome parameters indicate that the potentiation of slow oscillations can deepen sleep, however there are currently no studies assessing efficacy in patients with insomnia. Further research is recommended.

Keywords

Insomnia · Sleep initiation and maintenance disorders · Acoustic stimulation · Memory consolidation · Sleep, slow-wave

tivität während des Tiefschlafs vor allem während der positiven Halbwelle gegeben ist. Eine direkte Verknüpfung von Analyse des EEG-Signals und Stimulation in einem sogenannten „Closed-Loop-System“ wird daher von den meisten Autoren bevorzugt [45].

Das Hauptinteresse der bisher durchgeführten Studien zur Tiefschlafmodulation durch auditorische Stimulation galt dem postulierten Zusammenhang

langsamer Oszillationen mit der (deklarativen) Gedächtniskonsolidierung. Hierbei kamen unterschiedliche Stimulationsprotokolle zum Einsatz, welche zusammen mit den jeweiligen Ergebnissen in **Tab. 1** ausführlich beschrieben werden.

Zusammengefasst zeigen die dargestellten Studien eine erfolgreiche Erhöhung der Up-State-Amplitude natürlich auftretender langsamer Oszillationen

Tab. 1 Einfluss der Modulation langsamer Oszillationen im Schlaf auf schlafabhängige Gedächtniskonsolidierung

| Autoren | Erscheinungsjahr | Intervention | Ergebnisse & Fazit |
|--|-------------------------|---|---|
| Ngo, Claussen, Born und Mölle [21] | 2013 | <p><i>Design:</i> Intrasubjekt-Design</p> <p><i>Methode:</i> Offline-Detektion der SOs</p> <p><i>Bedingungen:</i> i) Ton-Stimulation mit 0,8 Hz Frequenz ii) Töne in zufälliger Reihenfolge iii) Sham (keine Töne in Kontrollbedingung) <i>Design:</i> Zwischensubjekt</p> <p>Beginn der Stimulation, bevor Licht ausgemacht wird</p> | <ul style="list-style-type: none"> – Verzögerter Einschlafzeitpunkt bei 0,8 Hz-Stimulation vs. Sham und zufällige Stimulation – Spindelpower reduziert während 0,8 Hz-Stimulation vs. Sham – Keine Erhöhung der SO-Power während wach und kurz nach einschlafen → Gehirnzustandsabhängigkeit der Wirksamkeit der Stimulation – Erhöhung der mittleren SO-Power zeitlich gebunden an Beginn der Schlafphase N2, am konsistentesten im Vergleich mit Sham – Stärkere Depolarisation der positiven Halbwelle und nach negativer Halbwelle der langsamen Oszillation unter 0,8 Hz-Stimulation verglichen mit anderen Bedingungen <p>Fazit: Auditorische regelmäßige Stimulation kann endogenen SO-Rhythmus auf externalen Rhythmus trainieren</p> |
| Ngo, Martinetz, Born und Mölle [22] | 2013 | <p><i>Design:</i> Intrasubjekt-Design</p> <p><i>Methode:</i> Online-Detektion einer negativen Halbwelle, während Nachtschlaf, Stimulation während positiver Halbwelle</p> <p><i>Bedingungen:</i> i) Stimulation In Phase mit langsamer Oszillation ii) Sham</p> | <ul style="list-style-type: none"> – Erhöhung der Aktivität langsamer Oszillationen für Stimulation vs. Sham – Erhöhung der phasen-verbundenen Spindelaktivität während des SO-Zyklus – Stimulation außerhalb der Phase endogener langsamer Oszillationen ist uneffektiv – Erhöhung der deklarativen Gedächtniskonsolidierung <p>Fazit: Präzises Timing der Impulse in Phase mit auftreten der Up-State langsamer Oszillationen wichtig</p> |
| Cox, Korjoukov, de Boer und Talamini [7] | 2014 | <p><i>Design:</i> Intersubjekt-Design</p> <p><i>Methode:</i> Vorhersage langsamer Oszillationen in Echtzeit</p> <p><i>Bedingungen:</i> i) Präsentation von 20 Stimuli während Up-State der langsamen Wellen ii) Präsentation von 20 Stimuli während Down-State der langsamen Wellen iii) Präsentation von 20 Stimuli in Wachzustand</p> <p><i>Stimulation:</i> Insgesamt 60 alltagsrelevanten Stimuli (z. B. Schritte, Türklingel, ...)</p> | <ul style="list-style-type: none"> – Stimuli in beiden Schlafbedingungen führten zu früher positiver Komponente – Gefolgt von scharfer, Down-State-vergleichbarer Auslenkung, mit hoher Amplitude bei etwa 600 ms – Stimulation in Up-State vs. Down-State zeigte erhöhte Aktivität im Spindel/Betaband sowie eine erhöhte Up-State-Amplitude, dann schnelle und scharfe Down-State, gefolgt von einer späten positiven Komponente – Stimulation in Down-State vs. Up-State evozierte eine kleine positive Auslenkung, gefolgt von einer verspäteten, stark ausgeprägten Down-State <p>Fazit: Entwicklung eines Algorithmus, womit Töne in beliebiger Phase präsentiert werden können</p> |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Autoren | Erscheinungsjahr | Intervention | Ergebnisse & Fazit |
|--|------------------|--|--|
| Ngo, Miedema, Faude, Martinetz, Mölle und Born [23] | 2015 | <i>Design:</i> Intersubjekt-Crossover-Design | <p>Studie 1: Driving Stimulation vs. Sham: – Verlängerte SO-Trains, – Erhöhte SO-Amplitude, – Gesteigerte Up-State-Phasen-verbundene Spindelaktivität, – Gesteigerte Gedächtnisleistung über Nacht</p> <p>Studie 2: Driving Stimulation vs. 2-Klick-Stimulation – Driving Stimulation erhöhte Spindelamplitude nur beim ersten Klick – Kein Unterschied in Länge der SO-Trains – >2 Klicks führt nicht zu zusätzlicher Erhöhung der Gesamtanzahl der SOs und SO-Amplitude – Schnell verschwindende phasenverbundene Spindelaktivität in Driving Stimulation</p> <p>Fazit: Driving Stimulation ist effektiv, aber übersteigt die Effekte der 2-Klick-Stimulation nicht. Dies spricht für Mechanismus, der Hypersynchronizität während SO-Aktivität verhindert</p> |
| | | <i>Methode:</i> Online-Detektion einer negativen Halbwellen während Nachtschlaf, Stimulation während positiver Halbwellen | |
| | | <i>Bedingungen:</i> Studie 1: i) Driving Stimulation ii) Sham Studie 2: i) Driving Stimulation ii) 2-Klick-Stimulation | |
| | | <i>Driving Stimulation:</i> Präsentation des Klicks gefolgt von Detektion eines erfolgreichen SO-negativ Peaks innerhalb 1 s danach. Für jeden erfolgreichen Klick wurde Schwelle (initialer Schwellenwert > -80 µV) um 20 % zum vorherigen Klick heruntersgesetzt, wenn Schwelle innerhalb einer Sekunde nicht mehr überschritten wurde, dann für 2,5 s Pause | |
| Ong, Lo, Chee, Santostasi, Paller, Zee und Chee [27] | 2016 | <i>2-Klick Stimulation:</i> Feste Intervalle zwischen 1. und 2. Klick von 1,075 s, dann pausiert Algorithmus für 2,5 s | <p>Stimulation vs. Sham: – Erhöhung der Amplitude der langsamen Wellen (SW + Delta) – Erhöhung Thetaaktivität – Erhöhung der Spindelaktivität zeitlich beschränkt auf nachfolgende SW-Up-State-Peaks – Verringerte Vergessensquote der Wortpaare</p> <p>Fazit: Effekte auch bei Stimulation während Mittagsschlaf möglich. Einfluss auf deklarative Gedächtniskonsolidierung durch Stimulation einer langsamen Oszillation bei geringerem Amplituden-Kriterium als üblich</p> |
| | | <i>Design:</i> Intrasubjekt-Design | |
| | | <i>Methode:</i> Online-Detektion einer negativen Halbwellen während Nickerchen am Tag, Stimulation während positiver Halbwellen | |
| | | <i>Bedingungen:</i> i) 5-Ton-Stimulation ii) Sham-Stimulation <i>5-Ton-Stimulation:</i> Stimulation in 5-Ton-Blöcken, synchronisiert mit Up-State der SO, dann 5 langsame Wellen Pause, dann wieder Stimulation; Stimulation sind 50 ms Bursts mit „pink noise“; Schwelle für Detektion einer langsamen Oszillation bei Peak-to-Peak-Amplitude von > 40 µV | |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Autoren | Erscheinungsjahr | Intervention | Ergebnisse & Fazit |
|---|------------------|---|--|
| Santostasi, Malkani, Riedner, Bellesi, Tononi, Paller und Zee [37] | 2016 | <p><i>Design:</i> Intrasubjekt-Design</p> <p><i>Methode:</i> Online-Detektion-Phase-locked Loop (PLL) Stimulation; Detektiert nicht nur eine einzelne langsame Welle, sondern modelliert die SW-Aktivität über ausgedehntere Zeitperiode</p> <p><i>Bedingungen:</i> i) 1 Nickerchen mit auditorischer Stimulation ii) 1 Nickerchen Sham-Stimulation</p> | <ul style="list-style-type: none"> – PLL effektive Methode, um langsame Wellen zu rekonstruieren – PLL kann korrekte Phase für akustische Stimulation determinieren <p>Fazit: Adaptiver Feedback-Algorithmus (adaptiert sich an individuelle Charakteristika der SW). Modelliert Slow-Wave Aktivität über eine zeitlich ausgedehnte Periode. Jedoch sehr geringe Stichprobe von $N = 5$</p> |
| Weigand, Mölle, Werner, Martinez und Marshall [45] | 2016 | <p><i>Design:</i> Single-blind, Counter-balanced Crossover-Design</p> <p><i>Methode:</i> Open-Loop-Stimulation (modifiziert von [22, 23]): Rhythmisch Darbietung von Tönen in Phase, aber zu einem zufälligen Zeitpunkt der SO</p> <p><i>Bedingungen:</i> i) 1 Nacht 3-Klick-Stimulation ii) 1 Nacht Sham-Stimulation</p> <p><i>3-Klick Stimulation:</i> Ein Klick entspricht ca. 50 ms Darbietung eines Tons. Zeit zwischen 1. und 2. Klick entspricht der individuellen mittleren Dauer zwischen 1. Klick und maximalem Peak der positiven Halbwellen, frontal detektiert (die mittlere Dauer wurde während der Adaptionsnacht ermittelt). ISI zwischen 2. und 3. Klick ist 1,075 s (nach [22])</p> | <ul style="list-style-type: none"> – 3-Klick-Stimulation evozierte langsame Oszillation und erhöhte deren Power – 3-Klick-Stimulation verringerte die Power langsamer und schneller Schlafspindeln – Nur 1. Klick führte zu einer starken Antwort in der Spindelaktivität – Bezogen auf die gesamte Stimulationsphase zeigte sich eine höhere Power der langsamen Oszillationen und im Delta-Frequenzbereich, wohingegen die Power in den langsamen und schnellen Spindelbändern reduziert war – Open-loop Stimulation nahm keinen Einfluss auf die Gedächtniskonsolidierung – Probanden verbrachten mehr Zeit im Tiefschlaf (N3) während der Nacht mit auditorischer Stimulation im Vergleich zur Nacht mit Sham-Stimulation <p>Fazit: Open-Loop-Stimulation kann Power der langsamen Oszillationen erhöhen, geht aber mit einer Verringerung der Spindelpower einher. Timing der Stimulation ist entscheidend für positive Effekte auf Gedächtniskonsolidierung, Erhöhung der langsamen Oszillationen ohne Erhöhung der Spindeln scheint nicht auszureichen</p> |
| Palambros, Santostasi, Malkani, Braun, Weintraub, Paller und Zee [29] | 2017 | <p><i>Design:</i> Intrasubjekt-Crossover-Design</p> <p><i>Methode:</i> Algorithmus von Santostasi et al. [37]</p> <p><i>Bedingungen:</i> i) 1 Nacht auditorische Stimulation ii) 1 Nacht Sham</p> <p>Crossover-Design, randomisiert</p> <p><i>Auditorische Stimulation:</i> Blocks von 5 Tönen, jeweils 50 ms dargeboten, ISI = 1,2 s. Anschließend Intervall ohne Stimulation</p> <p>Einzige Studie bei älteren Probanden (60–84 Jahre)</p> | <p>Stimulation vs. Sham:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Erhöhung der SW-Aktivität, beginnend 500 ms post Stimulus – Insgesamt SW-Aktivität und Spindelaktivität erhöht während Stimulationsintervallen verglichen mit entsprechenden Sham-Intervallen – Mehr verbrachte Zeit im Tiefschlaf und geringere Einschlafzeit in Sham-Bedingung, aber Schlafeffizienz höher in Stimulations-Bedingung – Erhöhung der Thetaaktivität durch Stimulation – Zusammenhang zwischen Erhöhung der SW-Aktivität und Abrufleistung – Kein Zusammenhang zwischen schneller Spindelaktivität und deklarativer Abrufleistung <p>Fazit: Methode auch anwendbar bei älteren Probanden, um die SW-Aktivität zu erhöhen</p> |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Autoren | Erscheinungsjahr | Intervention | Ergebnisse & Fazit | |
|--|------------------|---|--|--|
| | | | | |
| Ong, Patanaik, Chee, Lee, Foh und Chee [28] | 2018 | <p><i>Design:</i> Counter-balanced Crossover-Design, nach Nacht mit Schlafrestriktion (4 h Bettzeit)</p> <p><i>Methode:</i> Auditorische Stimulation während SO-Up-States, fMRI während Enkodierphase von Bildern nach Mittagsschläfchen</p> <p><i>Bedingungen:</i> i) Stimulation während 90-minütigem Mittagsschläfchen ii) Sham Stimulation während 90-minütigem Mittagsschläfchen</p> <p><i>Stimulation:</i> Töne präsentiert in 2-On-, 2-Off-Blöcken während N2 und N3</p> | <ul style="list-style-type: none"> – Deutlich geringere Anzahl langsamer Oszillationen in Stimulation vs. Sham-Bedingung – Langsame Oszillationen erhöht nach Stimulation – Ausmaß der Erhöhung langsamer Oszillationen korreliert mit erhöhter Erinnerungsleistung – Aktivierung des Hippocampus während Encoding assoziiert mit Erhöhung der langsamen Oszillationen – Einschlaf latenz höher in Sham-Bedingung | |
| Ngo, Seibold, Boche, Mölle und Born [24] | 2019 | <i>Design:</i> Intrasubjekt-Crossover-Design | <ul style="list-style-type: none"> – Spindelstimulation führte nicht direkt zur Erhöhung endogener Spindelaktivität während SO-Up-States | |
| | | <i>Methode:</i> Online-Detektion einer negativen Halbwellen während Nachtschlaf, Stimulation während positiver Halbwellen | <ul style="list-style-type: none"> – Beide Stimulationen führten zu einer resonanten SO-Antwort, – begleitet von Erhöhung der Spindelpower phasen-verbunden mit dem SO-Up-State – Kein Einfluss auf Gedächtniskonsolidierung | |
| | | <i>Bedingungen:</i> i) Auditorische Spindelstimulation ii) Arrhythmische auditorische Stimulation iii) Sham-Stimulation | <ul style="list-style-type: none"> – Schlafdauer in Nacht mit Spindelstimulation gegenüber Sham leicht erhöht | |
| | | <i>Spindelstimulation:</i> Nachahmung der Spindelaktivität nach Detektion eines Peaks einer negativen Halbwellen | <p><i>Fazit:</i> Spindelstimulation zeigt ähnliche Effekte wie auditorische Closed-Loop-Stimulation bzw. der langsamen Oszillationen, jedoch keinen Effekt auf die deklarative Gedächtniskonsolidierung</p> | |
| Pohn-Kris-tensen, Ngo, Lentfer, Berghäuser, Brandes, Schulze, Göder, Mölle Baving [30] | 2020 | <i>Arrhythmische Stimulation:</i> 7 kurze Klicks während Peak der positiven Halbwellen | | |
| | | <i>Design:</i> Doppelblind, Placebo-kontrolliertes Design | <ul style="list-style-type: none"> – SO-Aktivität durch Stimulation erhöht in Patienten und gesunden Probanden | |
| | | <i>Methode:</i> Closed-Loop-Stimulation, Online-Detektion endogener SOs (nach [22]) | <ul style="list-style-type: none"> – Gedächtnisleistung nach Stimulation nur bei gesunden Kindern gesteigert – Reaktionszeit in prozeduraler Aufgabe sowie in Aufgabe bzgl. Arbeitsgedächtnis in Patienten nach Stimulation (vs. Sham) verbessert, aber nicht in der Kontrollgruppe | |
| | | <i>Bedingungen:</i> i) 1 Nacht Stimulation ii) 1 Nacht Sham | <ul style="list-style-type: none"> – Mehr verbrachte Zeit in Schlafstadium 2 (N2) bei Patienten während Sham-Nacht verglichen mit der Stimulationsnacht <p><i>Fazit:</i> Erhöhung der SO-Amplitude durch auditorische Closed-Loop-Stimulation sowohl bei gesunden Kindern als auch bei Kindern mit ADHS</p> | |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Autoren | Erscheinungsjahr | Intervention | Ergebnisse & Fazit |
|--|------------------|---|---|
| Wei, Krishnan, Marshall, Martinetz und Bazhenov [44] | 2020 | <p><i>Design:</i> Thalamokortikales Netzwerkmodell (aufbauend auf früheren Arbeiten; [11, 42, 43])</p> <p><i>Teil 1</i> <i>Methode:</i> Closed-Loop-Stimulation: Detektion eines Down-States, Detektion eines Up-States</p> <p><i>Bedingung:</i> i) Cue präsentiert mit 0, 100, 200, 300, 400 oder 500 ms Verspätung nach Up-State ii) Cue präsentiert mit 0, 100, 200, 300, 400 oder 500 ms Verspätung nach Down-State</p> <p>Cue: auditorisch präsentierte Abfolge von Buchstaben</p> <p><i>Teil 2</i> <i>Bedingungen:</i> i) Stimulation in der optimalen Phase, vorhergesagt durch das Modell ii) 2-Klick-Stimulation (Ngo et al. [23]) iii) Sham (keine Stimulation)</p> | <p><i>Teil 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Stimulation 500 ms nach Detektion eines Down-State führte zu maximalen synaptischen Veränderungen und maximaler Leistungssteigerung <p><i>Teil 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Stimulation in optimaler Phase führte zu leicht höherer SO-Power und zu einer leicht höheren SO-Peak-Frequenz – Beide Simulationen führten zu einer höheren SO Power, besserer Lernleistung <p><i>Fazit:</i> Closed-Loop-Stimulation während Down-State, kurz vor Übergang zu Up-State zeigte stärksten Einfluss auf SO-Parameter und steigerte Abrufleistung am stärksten</p> |

SO (= Slow Oscillation) steht für langsame Oszillationen, ISI (= Interstimulus Intervall) gibt die Zeit zwischen zwei Reizen an, SW (= Slow Wave) steht für langsame Wellen. fMRI = funktionelle Magnetresonanztomografie; ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom

und der Anzahl langsamer Oszillationen pro Zeit. Zusätzlich konnten Effekte bezüglich der phasen-verbundenen Erhöhung im Frequenzband der Schlafspindeln gefunden werden [24, 29]. Insgesamt konnte ein positiver Zusammenhang der Erhöhung von verschiedenen Parametern langsamer Oszillationen mit deklarativer Gedächtnisleistung gefunden werden [22]. Befunde bezüglich prozeduraler Gedächtniskonsolidierung gehen aus diesen Studien nicht hervor.

Auch eine Analyse (und ggf. Modulation) kortikaler Wellenphänomene im Wachzustand erscheint möglich. Im Rahmen einer Studie wurde ein System getestet, das die Wachheit von Autofahrern durch das Ableiten ihrer Gehirnwellen automatisch detektiert [13]. Bei aufkommender Schläfrigkeit startet das System individuell ausgewählte Musik. Erste experimentelle Befunde weisen auf einen vorteilhaften Effekt dieses Systems bezüglich der Reduktion von Schläfrigkeit beim Autofahren hin [13].

Auditorische Stimulation als Behandlungsoption

In den vorgestellten Studien liegt der Forschungsschwerpunkt auf der Erhöhung langsamer Oszillationen im Zusammenhang mit deklarativer Gedächtniskonsolidierung während des Schlafs. Allgemeinere Schlafparameter, wie die Schlafdauer, Tagesmüdigkeit oder durchschnittliche Einschlaf latenz wurden nicht als primäre Zielgrößen verwendet. Es besteht jedoch die Hoffnung, dass sich vielversprechende erste Ergebnisse aus Studien zu vergleichbaren Verfahren wie der TMS [18] auch auf die auditorische Stimulation übertragen lassen.

Die Möglichkeit, die Aktivität langsamer Oszillationen durch nichtinvasive Methoden zu erhöhen, kann für die Behandlung von chronischen Schlafstörungen wie der Insomnie trotzdem von hoher klinischer Bedeutung sein. Dabei erscheint eine Behandlung mit dieser Methode zunächst etwas paradox, denn grundsätzlich können Geräusche den Schlaf stören, wie etwa der Lärm einer Baustelle vor dem Haus [3]. Andererseits wird das Hören entspannender Musik beim Zubettgehen von zahlreichen

Patienten mit Insomnie erfolgreich als Selbsthilfeintervention genutzt [10, 16]. Letztlich wäre aber weniger das bewusste Hören der Töne, als vielmehr eine unbewusste Aktivierung des Gehirns in an Schlaf Frequenzen angepasster Rhythmik der zugrunde liegende Wirkmechanismus.

Fazit für die Praxis

- Die kognitive Verhaltenstherapie der Insomnie ist laut Leitlinien der Goldstandard zur Insomniebehandlung, jedoch fehlen Behandlungsangebote in ausreichend großer Zahl. Die medikamentöse Behandlung kommt aufgrund von Nebenwirkungen und geringer langfristiger Wirksamkeit nur für eine kurzzeitige Behandlung in Frage. Zudem gelingt nicht immer eine vollständige Remission. Innovative Verfahren wie die Modulation der Gehirnaktivität mittels auditorischer Stimulation sollten daher auf ihre Effektivität bei Insomnie überprüft werden.
- Die Verstärkung langsamer Oszillationen im Tiefschlaf mittels gezielter auditorischer Stimulation ist möglich und kann schlafabhängige Prozesse wie die Gedächtniskonsolidierung beeinflussen.
- Trotz bestehender Hinweise gibt es bisher keine Studie zur Wirksamkeit auditorischer Stimulation zur Verbesserung des Schlafs bei Patienten mit Insomnie.

Korrespondenzadresse

Dr. med. L. Frase

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Hauptstraße 5, 79104 Freiburg, Deutschland Lukas.frase@uniklinik-freiburg.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S.R. Schmid, C. Nissen, D. Riemann, K. Spiegelhalter und L. Frase geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Baglioni C, Regen W, Teghen A, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C, Riemann D (2014) Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 18(3):195–213. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.04.001>
2. Barham MP, Enticott PG, Conduit R, Lum JAG (2016) Transcranial electrical stimulation during sleep enhances declarative (but not procedural) memory consolidation: Evidence from a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 63:65–77. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.009>
3. Basner M, Brink M, Bristow A, de Kluizenaar Y, Finegold L, Hong J, Janssen SA, Klaeboe R, Leroux T, Lieb A, Matsui T, Schwela D, Sliwinski-Kowalska M, Sörqvist P (2015) ICBen review of research on the biological effects of noise 2011–2014. *Noise Health* 17(75):57–82. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.153373>
4. Bellesi M, Riedner BA, Garcia-Molina GN, Cirelli C, Tononi G (2014) Enhancement of sleep slow waves. Underlying mechanisms and practical consequences. *Front Syst Neurosci* 8:208. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00208>
5. Besedovsky L, Ngo H-VV, Dimitrov S, Gassenmaier C, Lehmann R, Born J (2017) Auditory closed-loop stimulation of EEG slow oscillations strengthens sleep and signs of its immune-supportive function. *Nat Commun* 8(1):1984. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02170-3>
6. Binder S, Berg K, Gasca F, Lafon B, Parra LC, Born J, Marshall L (2014) Transcranial slow oscillation stimulation during sleep enhances memory consolidation in rats. *Brain Stimul* 7(4):508–515. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.03.001>
7. Cox R, Korjoukov I, de Boer M, Talamini LM (2014) Sound asleep. Processing and retention of slow oscillation phase-targeted stimuli. *PLoS One* 9(7):e101567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101567>

8. Eggert T, Dorn H, Sauter C, Nitsche MA, Bajbouj M, Danker-Hopfe H (2013) No effects of slow oscillatory transcranial direct current stimulation (tDCS) on sleep-dependent memory consolidation in healthy elderly subjects. *Brain Stimul* 6(6):938–945. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.05.006>
9. Frase L, Nissen C, Riemann D, Spiegelhalter K (2018) Making sleep easier. Pharmacological interventions for insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 19(13):1465–1473. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1511705>
10. Jaspersen KV, Koenig J, Jennum P, Vuust P (2015) Music for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010459.pub2>
11. Krishnan GP, Chauvette S, Shamie I, Soltani S, Timofeev I, Cash SS, Halgren E, Bazhenov M (2016) Cellular and neurochemical basis of sleep stages in the thalamocortical network. *Elife* 5:213. <https://doi.org/10.7554/eLife.18607>
12. Krone L, Frase L, Piosczyk H, Selhausen P, Zittel S, Jahn F, Kuhn M, Feige B, Mainberger F, Klöppel S, Riemann D, Spiegelhalter K, Baglioni C, Sterr A, Nissen C (2017) Top-down control of arousal and sleep: Fundamentals and clinical implications. *Sleep Med Rev* 31:17–24. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.12.005>
13. Liu N-H, Chiang C-Y, Hsu H-M (2013) Improving driver alertness through music selection using a mobile EEG to detect brainwaves. *Sensors* 13(7):8199–8221. <https://doi.org/10.3390/s130708199>
14. Marshall L, Helgadottir H, Mölle M, Born J (2006) Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444(7119):610–613. <https://doi.org/10.1038/nature05278>
15. Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, Riedner BA, Huber R, Murphy M, Peterson MJ, Tononi G (2007) Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702495104>
16. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL (2006) Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998–2004). *Sleep* 29(11):1398–1414. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.11.1398>
17. Morin CM, Drake CL, Harvey AG, Krystal AD, Manber R, Riemann D, Spiegelhalter K (2015) Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primers* 1:15026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.26>
18. Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, Brigo F, Golaszewski S, Pucks-Faes E, Saltauari L, Trinka E (2020) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders. *Sleep Med* 71:113–121. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.01.028>
19. Navarrete M, Schneider J, Ngo H-VV, Valderrama M, Casson AJ, Lewis PA (2019) Examining the optimal timing for closed-loop auditory stimulation of slow-wave sleep in young and older adults. *Sleep* 93(2):59. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz2315>
20. Neu D, Mairesse O, Verbanck P, Le Bon O (2015) Slow wave sleep in the chronically fatigued. Power spectra distribution patterns in chronic fatigue syndrome and primary insomnia. *Clin Neurophysiol* 126(10):1926–1933. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.016>
21. Ngo H-VV, Claussen JC, Born J, Mölle M (2013) Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation. *J Sleep Res* 22(1):22–31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2012.01039.x>
22. Ngo H-VV, Martinetz T, Born J, Mölle M (2013) Auditory closed-loop stimulation of the sleep

Dem digitalen Placebo-Effekt auf der Spur

In einer randomisierten-kontrollierten Studie, die Forschende der Internationalen Psychoanalytischen Universität (IPU) Berlin, gemeinsam mit Forschenden der Universität Basel und der RWTH Aachen veröffentlicht haben, konnte ein digitaler Placebo-Effekt gezeigt werden. Die Ergebnisse bilden eine wichtige Grundlage, um Placebo-Effekte im Rahmen digitaler Gesundheitsanwendungen (DiGA) individuell zu nutzen.

In der Studie untersuchten Prof. Dr. Gunther Meinlschmidt und KollegInnen der IPU Berlin, der Universität Basel sowie der RWTH Aachen die Veränderung der Wirkungserwartung einer für die Untersuchung programmierten Smartphone-App über einen Zeitraum von drei Wochen. Die 132 gesunden ProbandInnen wurden in vier Gruppen aufgeteilt. Der ersten Gruppe wurde vorab mitgeteilt, dass eine Wirkung zu erwarten sei, die zweite bekam erst im Nachhinein an einzelnen Tagen mitgeteilt, dass eine Wirkung der App tatsächlich eingetreten sei. In der dritten Gruppe wurde beides miteinander kombiniert, die vierte Gruppe erhielt keine der beiden Mitteilungen.

Die Ergebnisse zeigen: »Werden Informationen zur Wirksamkeit vor und nach Nutzung von Smartphone-Apps kombiniert, könnten dadurch Wirkungserwartung und auch Glaubwürdigkeit digitaler Gesundheitsanwendungen nachhaltiger werden«, so Meinlschmidt. Das könne beispielsweise helfen, weniger PatientInnen zu verlieren, was eine große Herausforderung bei DiGA darstelle.

Originalpublikation: Stalujanis E, Neufeld J, Glaus Stalder M, Belardi A, Tegethoff M, Meinlschmidt G. Induction of Efficacy Expectancies in an Ambulatory Smartphone-Based Digital Placebo Mental Health Intervention: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2021;9(2):e20329 doi: 10.2196/20329

Quelle: International Psychoanalytic University Berlin (www.ipu-berlin.de [17.02.2021])

- slow oscillation enhances memory. *Neuron* 78(3):545–553. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.006>
23. Ngo H-VV, Miedema A, Faude I, Martinetz T, Mölle M, Born J (2015) Driving sleep slow oscillations by auditory closed-loop stimulation—A self-limiting process. *J Neurosci* 35(17):6630–6638. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3133-14.2015>
 24. Ngo H-VV, Seibold M, Boche DC, Mölle M, Born J (2019) Insights on auditory closed-loop stimulation targeting sleep spindles in slow oscillation up-states. *J Neurosci Methods* 316:117–124. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.09.006>
 25. Nitsche MA, Paulus W (2000) Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 527(Pt 3):633–639
 26. Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, Ziemann U (2012) The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol* 590(Pt 19):4641–4662. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.232975>
 27. Ong JL, Lo JC, Chee NIYN, Santostasi G, Paller KA, Zee PC, Chee MWL (2016) Effects of phase-locked acoustic stimulation during a nap on EEG spectra and declarative memory consolidation. *Sleep Med* 20:88–97. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.10.016>
 28. Ong JL, Patanaik A, Chee NIYN, Lee XK, Poh J-H, Chee MWL (2018) Auditory stimulation of sleep slow oscillations modulates subsequent memory encoding through altered hippocampal function. *Sleep* 41(5):114. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy031>
 29. Papalambros NA, Santostasi G, Malkani RG, Braun R, Weintraub S, Paller KA, Zee PC (2017) Acoustic enhancement of sleep slow oscillations and concomitant memory improvement in older adults. *Front Hum Neurosci* 11(2018):336. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00109>
 30. Prehn-Kristensen A, Ngo HVV, Lentfer L, Berghäuser J, Brandes L, Schulze L et al (2020) Acoustic closed-loop stimulation during sleep improves consolidation of reward-related memory information in healthy children but not in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Sleep* 48(7):zsaa017. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa017>
 31. Riemann D, Espie C (2018) Evidence-based psychological therapies for insomnia. *Lancet* 392(10149):735. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31819-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31819-1)
 32. Riemann D, Perlis ML (2009) The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev* 13(3):205–214. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.06.001>
 33. Riemann D, Spiegelhalder K, Espie C, Pollmächer T, Léger D, Bassetti C, van Someren E (2011) Chronic insomnia. Clinical and research challenges—an agenda. *Pharmacopsychiatry* 44(1):1–14. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267978>
 34. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K (2015) The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol* 14(5):547–558. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00021-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00021-6)
 35. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, Klose P, Langhorst J, Mayer G, Nissen C, Pollmächer T, Rabstein S, Schlarb A, Sitter H, Weeß H-G, Wetter T, Spiegelhalder K (2017) S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 21(1):2–44. <https://doi.org/10.1007/s11818-016-0097-x>
 36. Sahlem GL, Badran BW, Halford JJ, Williams NR, Korte JE, Leslie K, Strachan M, Breedlove JL, Runion J, Bachman DL, Uhde TW, Borckardt JJ, George MS (2015) Oscillating square wave transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered during slow wave sleep does not improve declarative memory more than sham: a randomized sham controlled crossover study. *Brain Stimul* 8(3):528–534. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.414>
 37. Santostasi G, Malkani R, Riedner B, Bellesi M, Tononi G, Paller KA, Zee PC (2016) Phase-locked loop for precisely timed acoustic stimulation during sleep. *J Neurosci Methods* 259:101–114. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.11.007>
 38. Schabus M, Dang-Vu TT, Heib DPJ, Boly M, Deseilles M, Vandewalle G, Schmidt C, Albouy G, Darsaud A, Gais S, Degueldre C, Baletau E, Phillips C, Luxen A, Maquet P (2012) The fate of incoming stimuli during NREM sleep is determined by spindles and the phase of the slow oscillation. *Front Neurosci* <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00040>
 39. Steriade M, Timofeev I (2003) Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron* 37(4):563–576
 40. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J (2018) Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 38:3–16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.02.001>
 41. Walsh JK, Snyder E, Hall J, Randazzo AC, Griffin K, Groeger J, Eisenstein R, Feren SD, Dickey P, Schweitzer PK (2008) Slow wave sleep enhancement with gaboxadol reduces daytime sleepiness during sleep restriction. *Sleep* 31(5):659–672. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.659>
 42. Wei Y, Krishnan GP, Bazhenov M (2016) Synaptic mechanisms of memory consolidation during sleep slow oscillations. *J Neurosci* 36(15):4231–4247. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3648-15.2016>
 43. Wei Y, Krishnan GP, Komarov M, Bazhenov M, Battaglia FP (2018) Differential roles of sleep spindles and sleep slow oscillations in memory consolidation. *PLoS Comput Biol* 14(7):e1006322. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006322>
 44. Wei Y, Krishnan GP, Marshall L, Martinetz T, Bazhenov M (2020) Stimulation augments spike sequence replay and memory consolidation during slow-wave sleep. *J Neurosci* 40(4):811–824. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1427-19.2019>
 45. Weigenand A, Mölle M, Werner F, Martinetz T, Marshall L, Molholm S (2016) Timing matters. Open-loop stimulation does not improve overnight consolidation of word pairs in humans. *Eur J Neurosci* 44(6):2357–2368. <https://doi.org/10.1111/ejn.13334>
 46. Wu JQ, Appleman ER, Salazar RD, Ong JC (2015) Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with psychiatric and medical conditions. *JAMA Intern Med* 175(9):1461. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3006>